

Odense 1976

FEBERKRAMPER

STUDIER AF ÆTIOLOGI OG FØLGETILSTANDE MED
UDGANGSPUNKT I TVILLINGE UNDERSØGELSER



ERIK SCHIØTTZ-CHRISTENSEN
1976

Forsvaret finder sted fredag d. 23. januar 1976
kl. 14.00 præcis
på Odense Universitets Patologisk institut,
Store Auditorium.

FEBERKRAMPER

Studier af ætiologi og følgetilstande
med udgangspunkt i tvillingeundersøgelser

Denne afhandling er i forbindelse med om-
stående tidligere publicerede afhandlinger
af det lægevidenskabelige fakultet ved
Odense Universitet antaget til offentligt
at forsvares for den medicinske doktorgrad.

Odense den 29. oktober 1975.

Annelise Bach
dekan



Bekendtgørelse

I undervisningsministeriets bekendtgørelse af 10. november 1972 om erhvervelse af doktorgraden på universiteterne § 16 er der fastsat følgende bestemmelser om det offentlige for-
svar af doktorafhandlinger:

Stk. 1. Forsvarshandlingen er offentlig og ledes af dekanen eller fagrådsformanden eller en anden dertil udpeget universitetslærer.

Stk. 3. Eventuelle uofficielle opponenter må melde sig til dekanen eller fagrådsformanden inden handlingens begyndelse. Dekanen eller fagrådsformanden kan dog lade senere anmeldte opponenter få ordet, men uden at fratage tidligere anmeldte for retten.

Stk. 4. Der tilstås i almindelighed hver af de officielle opponenter højst $1\frac{1}{2}$ time og hver uofficiel opponenter højst $\frac{3}{4}$ time, derunder indbefattet den tid, doktoranden behøver til at give svar. Dekanen eller fagrådsformanden kan dog efter omstændighederne indskrænke eller udvide den tid, der tilstås opponenterne. Hele forsvarshandlingen må højst vare 6 timer.

Stk. 5. Forsvarshandlingen skal foregå på dansk, norsk eller svensk, medmindre rådet i det enkelte tilfælde giver tilladelse til anvendelse af et andet sprog.

Odense universitet, den 27. februar 1974.

Denne afhandling er baseret på følgende arbejder:

- A: Schiøttz-Christensen, E.: Computer Selection of Twin pairs. Acta Genet. med (Roma) 1970, 19: 341
- B: Schiøttz-Christensen, E.: Genetic Factors in Febrile Convulsions. An investigation of 64 Same-Sexed Twin Pairs. Acta Neurol. Scand. 1972, 48: 538
- C: Schiøttz-Christensen, E.: Role of Birth History in the Actiology and Course of Febrile Convulsions. A Twin Study. Neuropädiatrie. 1973, 4: 238.
- D: Schiøttz-Christensen, E.: Neurological Findings in Twins Discordant for Febrile Convulsions. Acta Neurol. Scand. 1973, 49: 368.
- E: Schiøttz-Christensen, E. & P. Bruhn: Intelligence, Behaviour and Scholastic Achievement Subsequent to Febrile Convulsions: An Analysis of Discordant Twin-pairs. Develop. Med. Child Neurol. 1973, 15: 565
- F: Schiøttz-Christensen, E. & P.E. Hammerberg: EEG in Twins with Febrile Convulsions. Follow-up on 59 Pairs of the same Sex. Neuropädiatrie. In press.

FORORD

Til overlæge dr.med. Mogens Lund, neuromedicinsk afd. K.A.S., Glostrup, vil jeg rette min varmeste tak. Dels for den tilgrundliggende inspiration til dette arbejde, dels for rådgivning og moralsk støtte i den tid, undersøgelsen varede. Uden kontakten med Mogens Lunds frugtbare forskerfantasi var denne tvillingeundersøgelse næppe blevet gennemført. Dansk Epilepsiforening takker jeg for en økonomisk støtte, som var en nødvendig betingelse for det EDB arbejde, der dannede grundlag for opbygningen af registeret over københavnske tvillingepar. Allerede i de tidlige faser af denne afhandlings udarbejdelse blev det klart, at det naturlige forum for rådgivning og kritik fandtes ved Odense Universitet hos professorerne dr.med. Bent Harvald, dr.med. Mogens Hauge og dr.med. N. Juel-Nielsen. Disse tre har på basis af deres dybtgående kendskab til tvillingemetodologi givet mig værdifuld hjælp. Jeg takker professor dr.med. Bent Harvald for rådgivning i undersøgelsens indledende faser, professor dr.med. Mogens Hauge for bistand ydet gennem Statens forskningsråd og professor dr.med. N. Juel-Nielsen for hjælp ved planlægning af den psykologiske undersøgelse af tvillingerne. Overlæge Poul Hammerberg, neurofysiologisk afd., K.A.S., Glostrup, takker jeg for den træning, han gav mig i bedømmelse af børne-eeg, dels for hans arbejde som medforfatter ved en af artiklerne. Overlæge dr.med. W. Trojaborg, Rigshospitalets neurofysiologiske afd., takkes for undervisning i bedømmelse af børne-eeg. Professor dr. H. Doose, Universitäts-Kinderklinik, Kiel, skylder jeg megen tak for engageret rådgivning først i løbet af et studieophold ved hans klinik og senere via hyppige korrespondancer.

Overlæge Holger Pedersen neuromedicinsk afd. K.A.S. Glostrup takkes for konstruktiv kritik af EEG undersøgelsen af tvillingerne. Ved udarbejdelse af artiklen om neurologiske fund hos tvillingerne fik jeg rådgivning og kritik af overlæge dr.med. Axel Klee, neuromedicinsk afd. Hvidovre hospital samt af læge Hans Fledelius, og jeg vil takke begge herfor. Med cand.psyk. Peter Bruhn, Rigshospitalets neuromedicinske afd. har jeg haft et meget inspirerende og lærerigt samarbejde for hvilket jeg takker ham. Også tak til cand.psyk. Søren Aagaard og cand.psyk. Birthe Therkelsen. For statistisk assistance i arbejdets begyndelsesfase takkes cand.polit. Jan Coln, K.A.S. Gentofte. Cand.act. Jørgen Nyboe Rigshospitalet takkes for værdifuld bistand ved den statistiske vurdering af resultaterne. Afdelingsleder, dr.med. K. Hemmingsen takker jeg for det store arbejde med blodtypebestemmelse af tvillingerne og lægerne L. Staub Nielsen og C. Jersil. Vævstypelaboratoriet Rigshospitalet for deres indsats ved vævstypebestemmelserne. Overlægerne dr.med. K. Hermann, dr.med. O. Thage og dr.med. E. Trolle, Rigshospitalets neuromedicinske afd. takkes for gode arbejdsbetingelser, som jeg havde i løbet af min ansættelse som klinisk assistent ved denne afdeling. Til min kone Lena vil jeg rette en ganske særlig tak, dels for konstruktiv medvirken ved arbejdets planlægning, dels for en betydelig indsats med oprettelse af registret på knap 5000 tvillingepar samt brevudsendelsen til ca. 2000 tvillingepar. Sidst men ikke mindst en tak til de medvirkende tvillinger og deres familier for et meget venligt og positivt samarbejde.

Indhold

	<u>side</u>
<u>Forord</u>	5
<u>Introduktion</u>	8
<u>Kapitel I. - Genetiske faktorerers betydning i feberkrampers ætiologi.</u>	10
Familieundersøgelser.	10
Tvillingeundersøgelser.	13
Arvemodus.	17
<u>Kapitel II. - Ætiologisk betydning af præ- og perinatalt erhvervet hjerneskade for feberkramper.</u>	19
Betydningen af erhvervet hjerneskade for feberkramper respektive afebrile krampeanfald.	24
<u>Kapitel III. - Hjerneskade forårsaget af feberkramper.</u>	25
Neurologiske fund hos tvillingepar diskordante med hensyn til feberkramper.	29
Intelligens, adfærd og skolefærdigheder hos tvillingepar diskordante med hensyn til feberkramper.	31
Vurdering af neurologiske og psykologiske fund hos tvillingepar diskordante med hensyn til feberkramper.	33
<u>Kapitel IV. - EEG ved feberkramper.</u>	34
<u>Kapitel V. - Sammenfattende konklusioner.</u>	36
<u>Litteraturfortegnelse.</u>	39

INTRODUKTION

Feberkramper (FK) er en almindelig begivenhed, som ses at optræde hos ca. 3% af alle børn (Schjøttz-Christensen 1973 a). Dette fænomen kan følges af komplikationer, herunder en senere epilepsi, specielt temporallapsepilepsi (Lennox 1949, 1953), og det er sandsynliggjort (Ounsted 1966), at en sådan efterfølgende epilepsi kan være betinget af cerebral skade opstået i forbindelse med svære FK.

Der er defor tungtvejende grunde til at undersøge FK's naturhistorie, i særdeleshed ætiologi og følgetilstande, da disse to forhold indtil nu kun er belyst i få undersøgelser.

I nærværende arbejde er der foretaget en vurdering af henholdsvis genetiske og fødselsanamnestiske faktoreres rolle i FK's ætiologi. Endvidere er FK's sammenhæng med cerebral dysfunktion blevet undersøgt ved brug af neurologisk, psykologisk og elektroencephalografisk teknik. I disse undersøgelser er FK blevet defineret som anfald af kramper og/eller bevidstløshed i forbindelse med legemstemperatur på 38° celcius eller højere.

Genetiske faktorerers betydning for FK er i arbejdet blevet undersøgt ved konkordansanalyse af et tvillingemateriale, hvorved intra-par ligheder hos hhv. en- og toæggede par sammenlignes og analyseres. Denne teknik giver mulighed for at vurdere den relative betydning af genetiske overfor miljøumæssige ætiologiske faktorer, et problem, der tidligere kun i ringe grad har været undersøgt, men som er af væsentlig betydning, idet dets løsning vil have betydning for prioritering af fremtidig forskning af FK's ætiologi og profylakse.

Vurdering af fødselsanamnestiske faktorerers rolle i FK's ætiologi er her også baseret på tvillingemetodik, nærmere betegnet diskordansanalyse, som indebærer analyse af intra-par forskelle. I den aktuelle sammenhæng er der foretaget en sammenligning af en række fødselsdata hos FK ramte tvillinger med tilsvarende data hos de bedst tænkelige kontrolpersoner, nemlig de raske medtvillinger.

Til belysning af FK's mulige skadevoldende effekt på hjernen er der i denne undersøgelse også benyttet diskordansanalyse af tvillinger, fordi metoden overfor dette emne på forhånd måtte anses for at kunne yde det optimale. Metodens velegnethed til undersøgelse af følger efter cerebrale noxer fremgår bl.a. af arbejder af Dencker (1958) og Kaij (1960) omhandlende konsekvenser af henholdsvis hovedtraumer og alkoholmisbrug. I det her præsenterede arbejde er neurologiske, psykologiske og elektroencephalografiske data hos FK ramte tvillinger blevet sammenlignet med tilsvarende data hos de raske med-tvillinger, hvorved sammenhæng mellem FK og hjerneskade har kunnet analyseres. Dette spørgsmål er kun delvist belyst i den hidtidige litteratur, som peger på at langvarige, svære FK kan give hjerneskade, men som ikke oplyser om kortvarige, benigne FK kan forårsage hjerneskader.

En opklaring heraf vil være af stor betydning for vor stillingtagen til profylakse mod FK, behandling af det akutte FK samt for holdningen til forebyggende behandling mod recidiverende FK. I det efterfølgende diskuteres resultaterne af de ovennævnte tvillingeundersøgelser set i relation til den foreliggende litteratur om emnekredsen.

Genetiske faktorerers betydning i feberkrampers ætiologi

Familieundersøgelser.

I mange undersøgelser har man som indikator for FK's arvelighed benyttet familiær disposition eller positiv familieanamnese (Peterman 1950, Livingston 1954, Hrbrk 1957, Kowlessar & Forbes 1958, Bamberger & Matthes 1959, Millichap 1968). Herved forstås, at oplysning om optræden af FK hos probandens familie har kunnet fås. En sådan positiv familieanamnese er opnået hos stærkt varierende, men oftest store fraktioner af børn med FK. Begrebet positiv familieanamnese er imidlertid uanvendeligt i genetisk forskning: Dels defineres de slægtningegrupper, som begrebet omfatter oftest ikke, dels specificeres antallet af raske og sygdomsramte personer ikke. Sandsynligvis (Schjøttz-Christensen 1973a) har omkring 3% af alle børn haft FK. Med en så stor normal forekomst vil det derfor være muligt at påvise familiær disposition for FK hos de fleste børn med FK i første række afhængigt af familiestørrelsen.

Tabel I

Nogle familieundersøgelser af feberkrampers arvelighed

Forfatter	Metode	Probander	FK hyppighed hos slægtninge			
			Søskende	Forældre	Onkler Tanter	Fætre Kusiner
Herlitz, 1941	Udsendelse af spørgeskema til forældre	a)	5,9%	ca. 5%	-	-
Ounsted, 1966 og 1955	Mundtligt interview m. forældre	b)	17,9%	-	-	-
Frantzen et al. 1970	Mundtligt interview m. forældre	b)	9,0%	9,0%	4,0%	2,0%
Metrakos & Metrakos 1970	Ikke specificeret	b)	9,8%	13,6%	-	-

a) Ikke-konsekutiv serie af børn hospitalsindlagt med feberkrammer

b) Konsekutiv serie af børn hospitalsindlagt med feberkrammer

Herved dokumenteres genetiske faktorerers rolle dog ikke.

Ved genetiske undersøgelser er det ønskeligt, at sygdomsforekomst registreres som sygdomsfrekvenser i definerede slægtningegrupper. Denne teknik er blevet benyttet i en række arbejder omhandlende FK's arvelighed (Herlitz 1941, Ounsted 1955 og 1966, Frantzen et al. 1970, Metrakos og Metrakos 1970). Disse undersøgelser viser (tabel I), at hyppighed af FK hos såvel søskende som forældre til probander med FK overstiger hyppigheden i normalbefolkningen, resultater, som er forenelige med genetiske faktorer i FK's ætiologi. De nævnte arbejder har dog alle den mangel, at probanderne er børn hospitalsindlagt med FK, hvilket med stor sandsynlighed har medført, at probanderne ikke er repræsentative, men har omfattet et for stort antal svært forløbende FK. En anden mulig selektionsmekanisme er, at familiær optræden af FK kan have været medvirkende årsag til hospitalsindlæggelsen. Sådanne udvælgelsesmekanismer kan have påvirket resultaterne i ukendt omfang og kan også forklare den betydelige variation mellem fundene i de nævnte undersøgelser (tabel I). De her nævnte arbejders påvisning af forøget FK hyppighed hos søskende til probander med FK støttes dog af en undersøgelse af Schuman & Miller (1966), i hvilket en epidemiologisk teknik blev benyttet. Herved sås en ophobning af FK i søskendegrupper over forventning. I de nævnte undersøgelser er der for en stor del af probandslægtningenes vedkommende benyttet retrospektiv diagnostik af sygdommen FK. Herved indføres en anden væsentlig fejlkilde, idet detaillere omkring et få minutter varende anfaldsfænomen, liggende flere år tilbage i tiden

reproduceres med stor usikkerhed og derfor må benyttes med forbehold (jfr. Ounsted (1966), som betegner forældres oplysninger om egne FK som "notoriously unreliable"). Selv med de nævnte metodologiske vanskeligheder in mente tyder de citerede arbejder dog på, at genetiske faktorer kan være af betydning i FK's ætiologi.

Tvillingeundersøgelser.

Tvillingeundersøgelser til belysning af FK's arvelighed er sjældne. To serier på hver 15 tvillingepar med FK er beskrevet af henholdsvis Lennox (1953) og Ounsted (1955). Af Lennox' 15 par, som stammer fra hans store materiale af tvillinger med konvulsive sygdomme (Lennox 1954, 1960), var 6 af 9 monozygote (MZ) par og 2 af 6 dizygote (DZ) par konkordante m.h.t. FK. Af Ounsteds 15 par, udsøgt fra en gruppe på ca. 1000 konsekutivt hospitalsindlagte børn med kramper, var 1 af 3 MZ par og 5 af 12 DZ par konkordante m.h.t. FK. Disse to tvillingeserier har kasuistisk interesse, men såvel seriernes lidenhed, som den anvendte udsøgningsteknik, der næppe har givet repræsentative materialer, muliggør ikke konklusioner om FK's arvelighed. Fra Lennox' (1954, 1960) materiale af tvillinger med konvulsive sygdomme beskrev Lennox-Buchthal (1971) 24 MZ par, hvoraf 19 par med FK. 13 par var konkordante m.h.t. FK, i 4 par havde én tvilling FK, medtvillingen søvnkramper, i to par havde medtvillingen ingen kramper. Den høje konkordansratio i denne MZ serie peger på arvefaktorerens betydning for FK. Sammenligning med konkordansratio i en DZ kontrolserie er dog ikke gjort. I undersøgelsen sås øget forekomst af FK hos forældre,

søskende samt afkom til probanderne (se også side 18), igen resultater som er forenelige med arvefaktorer i FK's ætiologi. Resultaterne i denne tvillinge-familieundersøgelse kan dog ikke anses for generelt gyldige, idet den grundliggende tvillingeserie (Lennox 1954, 1960) må formodes at være non-repræsentativ, et forhold, som fremgår af seriens overvægt af såvel MZ tvillinger som kvindelige tvillinger (Lennox 1960). Ved tvillingeundersøgelser er korrekt probandudsøgningsteknik af afgørende betydning. Et klart eksempel herpå er givet af Simonds (1957). Hun viste, at en defekt udsøgningsteknik ved tvillingeundersøgelser dels medfører, at par med den undersøgte egenskab slet ikke påvises, dels at der i sådanne mangelfuldt indsamlede serier vil være tendens til overvægt af MZ par samt af konkordante par, hvorved resultaterne taber almen gyldighed. Den ideelle metode til opbygning af et repræsentativt tvillingemateriale er en to-trins procedure med et første trin bestående af indsamling af en tvillingepopulation og et andet trin bestående af udsøgning af tvillinger med den egenskab, der ønskes undersøgt. Takket være de velorganiserede danske folkeregistre kunne Schiøttz-Christensen (1970, 1972) opbygge et repræsentativt materiale af tvillinger med FK. Først indsamledes en serie af normale tvillingepar, herefter fremfandtes fra denne serie de tvillingepar, hvoraf én eller begge tvillinger havde haft FK. Fremfindingen af den normale tvillingeserie (Schiøttz-Christensen 1970, 1972) skete ud fra folkeregistrenes magnetbånd i Københavnsområdet. Der blev fundet 2476 tvillingepar, en serie, som af to grunde måtte formodes at være repræsentativ: Dels kunne hyppighed af tvil-

linger i ubrudte par for en del af udsøgningsområdet beregnes til 1.71%, hvilket svarer til forventet hyppighed (Schiøttz-Christensen 1970), dels var fraktionen af forskellige kønnede par i basisserien i god overensstemmelse med tilsvarende fraktion registreret i forbindelse med tvillingefødsler i Danmark (Danmarks Statistik 1969). Den sidstnævnte overensstemmelse kan betragtes som et pålideligt tegn på en tvillingeseries repræsentativitet (Allen 1955). Par adskilt p.gr. af en tvillings død har ikke kunnet påvises, d.v.s., at tvillingerne må anses for at være et relativt sundt udvalg (W.H.O. Report 1966), men sådanne inkomplette par er dog under alle omstændigheder uanvendelige, idet den nødvendige zygotidiagnostik, hvortil blodtypebestemmelser er en absolut nødvendighed, ikke kan udføres. Den efterfølgende fremfinding af de tvillinger, som havde haft FK (Schiøttz-Christensen 1972) skete i hovedtræk ved to forskellige procedurer: Dels sammenlignedes registret over de normale tvillingepar med hospitalskartoteker i undersøgelsesområdet, hvorved tvillinger indlagt med FK kunne findes, dels udsendtes spørgeskema til de normale tvillinger for at opdage børn med ikke-hospitalsbehandlede FK. FK defineredes som anfald af konvulsioner og/eller bevidstløshed i forbindelse med legemstemperatur over 38°. Tillige krævedes, at barnet ikke havde haft forudgående afebrile anfald, og at diagnosen var blevet bekræftet af konsulteret læge. Ialt blev der fundet 64 enskønnede tvillingepar med FK, hvoraf de 18 par blev fundet ved hjælp af spørgeskemaudsendelsen. Denne serie må antages at være repræsentativ, fordi udsøgningsteknikken sandsynliggør, at

alle tvillinger med FK i området er blevet fundet, og fordi der fandtes en fraktion MZ par på 0,4 af alle enskønnede par, nøje svarende til normalværdier (Schjøttz-Christensen 1972). Selvom de fundne tvillinger med FK må formodes at være uselekterede, tilbagestår det problem, om tvillinger med FK er repræsentative for ikke-tvillinger med FK, d.v.s. om tvillingers FK kan have anden ætiologi end ikke-tvillingers. For en sådan antagelse er der ikke fundet holdepunkter, idet tvillinger med FK ikke synes at afvige fra totalbefolkningen hvad angår hyppighed og klinisk forløb af FK herunder senere optræden af epilepsi (se også side 23).

Zygotidiagnosen baseredes på en række blod/serumtyper, serum enzymer, vævstyper samt øjen- og hårfarve hos tvillingerne (Schjøttz-Christensen 1972) og ved hjælp af metoder angivet af Hauge (1962) og Dencker et al. (1961) beregnedes odds for monozygoti. Af de 63 par med sikker zygocitetsdiagnose var 8 af 26 MZ par samt 5 af 37 DZ par konkordante med hensyn til FK. Parvis konkordansratio for MZ og DZ serien var henholdsvis 0.28 og 0.11 ($0.10 < p < 0.20$). MZ og DZ probandkonkordansratio fandtes til henholdsvis 0.46 og 0.20. Ved isoleret vurdering af de 30 pigepar fandtes parvis konkordansratio for MZ parrene på 0.57 og en tilsvarende DZ ratio på 0.09 ($0.01 < p < 0.02$). Af probandernes søskende havde 14% haft FK. Disse resultater viser, at genetiske faktorer må antages at have ætiologisk betydning for FK. At disse genetiske faktorer træder særligt klart frem hos pigetvillingerne kan ikke med sikkerhed forklares, men da FK i de fleste undersøgelser optræder hyppigere hos drenge end hos piger, er fundet i overensstemmelse med en opfattelse

af FK som havende en polygen baggrund. Det store antal MZ diskordante par peger på, at genetiske faktorer ikke er en tilstrækkelig betingelse for optræden af FK, d.v.s. at ætiologien må opfattes som et kompleks af genetiske faktorer og miljøfaktorer. I tvillingematerialet sås ingen tegn på genetisk association mellem FK og epilepsi, idet epilepsi kun sås hos 1 af 114 probandsøskende og hos kun 1 MZ medtvilling.

Arvemodus

Alle hidtidige undersøgelser har - med større eller mindre vægt - peget på genetiske faktoreres ætiologiske betydning for FK. Hvorledes disse genetiske faktorer nedarves er kun undersøgt i få arbejder. Et af de vigtigste herom er udført af Frantzen et al (1970). De undersøgte forekomster af FK hos slægtninge til børn hospitalsindlagt med FK og konkluderede, at FK var betinget af et enkelt autosomalt, dominant gen med ufuldstændig penetrans. I arbejdet kunne en polygen arvemodus ikke accepteres, fordi de fundne FK hyppigheder hos fjerne familiemedlemmer var for høje, og fordi søskendes FK risiko ikke viste afhængighed af forældres FK. Man må imidlertid anse oplysninger om FK hos forældre og fjerne slægtninge for behæftet med betydelig diagnostisk usikkerhed. Ounsted (1955 og 1966), som også mente, at FK var autosomalt, dominant arveligt fandt dog en relation mellem sværhedsgrad af probandernes FK og søskenderisiko for konvulsiv sygdom, således at størst søskenderisiko sås ved de allersværeste, dødeligt forløbende FK,

et forhold som kan tages til indtægt for en polygen arvemodus fremfor en enkeltgens hypotese. M. Lennox-Buchthal (1971) undersøgte hyppigheder af enkelte krampeanfald hos slægtninge til tvillinger med FK (dette tvillingemateriale er også omtalt side 14), og konkluderede, at FK var arveligt bestemt af et enkelt gen med ufuldstændig penetrans. De fundne anfaldshyppigheder baseredes dog ikke alene på forekomst af FK hos de pårørende men også af andre enkeltstående krampeanfald (afebrile kramper, infantile konvulsio-
ner, uræmiske kramper), hvilket vanskeliggør vurderingen af konklusionen. I et senere arbejde (M. Lennox-Buchthal 1973) genvurderedes disse fund således, at polygen arv blev formodet at ligge til grund for FK hos tvillinger, hvorimod non-tvillingers FK ansås for betinget af et gen med ufuldstændig penetrans. En sådan opfattelse medfører, at FK må anses for en ætiologisk heterogen sygdomsgruppe.

Arvemodus lader sig ikke belyse ved tvillingemetodik, men generelt forekommer en polygen arvemodus mere sandsynlig end en autosomal, dominant arvegang. Imod sidstnævnte arvegang taler almene arvebiologiske forhold: FK er en hyppigt optrædende tilstand. Det ansvarlige gen måtte derfor optræde med en så stor hyppighed, at denne næppe kunne forklares ved høj mutationsratio, men måtte kræve (Fraser Roberts 1967), at genet medførte en biologisk fordel, hvilket er usandsynligt.

Ætiologisk betydning af præ- og perinatalt
erhvervet hjerneskade for FK.

Da non-genetiske faktorer må tillægges en stor rolle for optræden af FK, er en eftersøgning af sådanne exogene, ætiologiske faktorer af væsentlig betydning. Interessen har her samlet sig om bl.a. betydningen af præ- og perinatalt erhvervet hjerneskade. Undersøgelser heraf har dog ikke givet overensstemmende resultater:

I nogle arbejder er der set en sammenhæng mellem FK og fødselsanamnestiske forhold: Bamberger & Matthes (1959) fandt større hyppighed af fødselstraumatisk hjerneskade hos en gruppe børn med FK end hos en gruppe kontrolbørn. Külz & Jacob (1967) fandt tilsvarende en større hyppighed af fødselskomplikationer hos børn med FK end hos en gruppe normale børn, men ingen afvigelser mellem de to grupper hvad angik en række forhold under mødrenes graviditeter. Wallace & Zealley (1970) påviste, at en serie på 53 børn hospitalsindlagt med FK hyppigere end en kontrolserie af febrile børn uden kramper, havde været udsat for svangerskabs- og fødselskomplikationer. I denne undersøgelse frembød påfaldende mange af børnene med FK (17 af 53) præmorbid, svære neurologiske symptomer (f.ex. hemiplegi, diplegi, facialisparese). Endvidere var forløbet af disse børns FK af meget svær karakter, således havde 18 børn fokale anfald og 14 anfaldsvarighed over 1/2 time. I et senere arbejde fra samme klinik (Wallace 1972) sammenlignedes børn hospitalsindlagt på grund af FK med deres søskende uden konvulsive sygdomme. Herved sås, at en række svangerskabs-

og fødselskomplikationer var hyppigst hos FK børnene (truende abort, medicinforbrug hos moderen, sectio, "fetal distress" m.v.). Også i dette arbejde var FK børnene præget af usædvanlig stor hyppighed af præmorbid neurologiske abnormiteter.

De ovenfor nævnte 4 undersøgelser kunne umiddelbart tyde på, at præ- og perinatale noxer har ætiologisk betydning for FK. Undersøgelserne har imidlertid alle den svaghed, at de udgår fra børn hospitalsindlagt p.gr. FK, hvilket sandsynligvis betinger, at de undersøgte materialer er non-repræsentative. En mulig selektionsmekanisme er f.ex., at børn med præmorbid hjerneskade har øget hospitaliseringschance, når FK optræder, enten p.gr. af mere intens forældreobservation, eller måske fordi præmorbid hjerneskade ændrer anfaldsmønstret i retning af mere langvarige eller fokale anfald. Sådanne hypotetiske selektionsmekanismer sandsynliggøres af Wallace's arbejder (1970 og 1972), i hvilke FK børnene præges af uventet stor hyppighed af præmorbid neurologiske symptomer.

I modsætning til ovenfor nævnte arbejder står en række undersøgelser, i hvilke der ikke er set relation mellem fødselsanamnestiske forhold og senere FK. Herlitz (1941) fandt ingen sikker forskel i fødselsvægt mellem børn hospitalsindlagt med FK og en gruppe raske børn. Doose (1966a) sammenlignede svangerskabskomplikationer, fødselsvægt og fødselskomplikationer hos børn indlagt p.gr. af FK med samme faktorer hos et normalmateriale og så herved ingen sikre forskelle mellem de to grupper. En af de mest tungtvejende undersøgelser er udført af Van den Berg & Yerushalmy (1969). Et repræsentativt materiale på 18.500 børn fulgtes systema-

tisk fra tidligt i moderens graviditet til børnenes 5 års alder. 3% af børnene udviklede febrile eller afebrile krampeanfald. Med hensyn til gestationsalder og fødselsvægt afveg børnene med FK ikke fra hele materialet. Af de 18.500 børn havde 165 misdannelser af centralnervesystemet, bl.a. cerebral parese, men blandt disse børn var FK ikke hyppigere end i hele materialet. Et vanskeligt forklarligt fund i denne undersøgelse var, at medfødte misdannelser udenfor centralnervesystemet sås med øget hyppighed især hos børn med afebrile kramper, men også hos børnene med FK. En anden vigtig, prospektiv undersøgelse udførtes af Lier & Zachau-Christiansen (1970). De efterundersøgte 8425 børn født på Rigshospitalet, København. 69% af børnene blev efterundersøgt ved 3 og/eller 6 års alder. Der blev gjort en sammenligning mellem de 123 børn i serien, som havde udviklet FK, og 1549 normalt udviklede børn uden konvulsive sygdomme fra samme materiale: FK børnenes mødre viste en let tendens til blødning i første trimester. Derimod sås ingen forskel mellem grupperne, hvad angik fødselskomplikationer, præmaturitet, asfyxi, neonatale CNS symptomer og neonatal icterus. Flere børn med FK end raske børn kom fra lav social gruppe. Schiøttz-Christensen (1973a) benyttede sit tvillingemateriale til vurdering af præ- og perinatale noxers betydning i FK's ætiologi efter følgende principper: 1) Intra-par analyse af fødselsanamnese hos par diskordante m.h.t. FK, en metode, som medfører god matching af børn med FK og raske kontrolpersoner. 2) Sammenligning af hyppighed og klinisk forløb af FK i tvillingepopulationen med samme forhold i almenbefolkningen. Endvidere sammenligning af fraktion MZ par i indexserien med tilsva-

rende fraktion i en normal tvillingebefolkning. Disse principper blev fundet anvendelige, da det vides, at tvillinger og især MZ tvillinger, hyppigere end enlinge er udsat for præ- og perinatal patologi manifesteret i hyppigere dødfødsel og præmaturitet samt i en perinatal og neonatal mortalitet, som overstiger non-tvillingers. (Yerushalmy & Sheerar 1940, Record et al 1952, Potter 1963, Allen 1965). Sådanne fødselsanamnestiske abnormiteter er en mulig forklaring på, at tvillinger er overrepræsenterede blandt epileptikere (Conrad 1935, Harvald & Hauge 1965), og blandt individer med cerebral parese. (Scheel Thomsen 1956, Hansen 1960). -- Af ialt 50 diskordante par kunne fødselsoplysninger fås om 48, heraf 17 MZ, 30 DZ og et par af uvis zygotitet. For 29 pars vedkommende indhentes fødselsoplysninger fra journaler på fødeafdelinger, om 12 par fra jordemoderprotokoller og for 7 pars vedkommende fra forældre. Der sås ingen signifikante forskelle mellem tvillinger med FK og raske med-tvillinger m.h.t. fødselsvægt, fødselsrækkefølge (d.v.s. tvilling A eller B), fødselsstilling, perinatal tilstand og brug af kunsthjælp (d.v.s. sectio, forceps, vending, fremtrækning, nedledning af fod). Ved samme analyse, men kun af MZ parrene sås heller ingen signifikante gruppeforskelle. I undersøgelsen sås en FK hyppighed i normaltvingebefolkningen på knap 3%, en hyppighed, som næppe overstiger totalbefolkningens. Dette kan dog ikke med sikkerhed afgøres, idet angivelser af FK forekomst i normalbefolkningen varierer betydeligt (Van den Berg & Yerushalmy 1969: 2%, Hrbek 1957: 2,3%, Mathai et al 1968: 2,61%, Miller et al 1960: 3,5%, Schuman & Miller 1966: 3,6%, Shaw et al 1972: 3,66%, Lesell et al 1962: 7,84%).

I tvillingeserien med FK var fraktionen af MZ par blandt enskønnede par 0,41, en andel, som stemmer ret nøje overens med tilsvarende andel på 0,40 i en sydsvensk normaltvingebefolkning undersøgt af Essen-Möller (1941). FK's kliniske forløb hos tvillingerne var overvejende benigt med lav forekomst af langvarige og/eller fokale anfald. De undersøgte tvillinger sammenlignedes med en dansk, konsekutivt indsamlet serie af børn med FK. (Frantzen et al 1968). Der sås herved ingen sikre forskelle mellem disse to grupper, hvad angår en række kliniske træk ved FK. Hos tvillingerne med FK var hyppigheden af senere epilepsi 2,6%, en værdi, som ikke overstiger resultater i andre skandinaviske undersøgelser af non-tvillinger med FK. (Herlitz 1941: 2,6% efter en follow-up periode på ca. 8 år, Friderichsen & Melchior 1954: 3,9%, follow-up periode 6-15 år, Melin 1954: 6,5% ved follow-up periode på 14-30 år, Frantzen et al 1968: 3%, follow-up periode 5 år).

Tvillingeundersøgelsens manglende korrelation mellem fødselsanamnestiske faktorer og senere FK peger på, at præ- og perinatale noxer har ringe eller ingen ætiologisk betydning for FK. Denne hypotese støttes af påvisningen af en normal fraktion MZ par blandt de undersøgte tvillinger samt en lav hyppighed af FK i normaltvingebefolkningen. Denne tvillingeundersøgelse har dog den svaghed, at det, på grund af retrospektiv teknik, kun var muligt at indsamle ret få fødselsdata.

Betydningen af erhvervet hjerneskade for FK
respektive afebrile krampeanfald

I flere undersøgelser er der set klar forskel på den rolle, der må tillægges betydningen af erhvervet hjerneskade for henholdsvis febrile og afebrile kramper. I den ovenfor citerede undersøgelse af Van den Berg & Yerushalmy (1969), sås fødselsvægt mellem 1500-2500 g signifikant hyppigere hos børn med afebrile kramper end i totalgruppen. Desuden sås afebrile kramper 10 gange så hyppigt blandt børnene med cerebral parese end i hele gruppen. Ved disse to forhold afveg børn med afebrile kramper således klart fra børnene med FK. Tilsvarende fandt Lier & Zachau-Christiansen (1970) større hyppighed af forskellige graviditets og fødsels komplikationer hos børn med afebrile kramper end i en kontrolgruppe af normale børn, hvorimod børn med FK i nævnte henseender ikke afveg med sikkerhed fra kontrolgruppen. Det er tillige vist, at børn, hvis FK følges af afebrile anfald, hyppigere end børn, der kun får FK, har abnorme fødselsanamnestiske forhold (Lennox 1949, Hrbek 1957).

Det indtryk, som den foreliggende litteratur efterlader, er, at præ- og perinatale noxer må tillægges beskeden eller ingen rolle i FK's ætiologi. Det er dog muligt, at erhvervet hjerneskade kan have ætiologisk eller patoplastisk betydning i særlige FK forløb. Denne vurdering ville medføre, at FK opfattedes som en ætiologisk heterogen sygdomsgruppe, en tanke, som ikke er ny (Livingston 1954, Doose 1966a). I litteraturen er der derimod enighed om en ætiologisk forskel mellem FK og afebrile anfald, idet der er påvist klar associering

mellem abnorme fødselsanamnestiske forhold og afebrile kramper.

Hjerneskade forårsaget af FK

Flere undersøgelser peger på en korrelation mellem svære, langvarige FK og cerebral skade. Derimod er en tilsvarende sammenhæng for lette, kortvarige FK's vedkommende i mindre grad sandsynliggjort. Relation mellem FK og cerebral skade er blevet belyst ved undersøgelser af varierende design: Pato-anatomiske undersøgelser, dyreexperimentelle undersøgelser, registrering af epilepsihyppighed hos børn med tidligere FK, neurologiske, psykologiske og elektroencephalografiske undersøgelser.

Hos børn døde efter langvarige FK er der beskrevet vidt udbredte cerebrale necroser bl.a. i cortex cerebri (Zimmerman 1938, Scholz 1951, Fowler 1957) og disse forandringer er blevet forklaret ved cerebral anoxi ledsagende FK. Om der udfra sådanne meget svære FK forløb kan drages konklusioner også omfattende mere benigne FK forløb er dog uvist. Ved eksperimenter på kattekillinger (Wegman 1939, Lennox et al 1954) er det blevet påvist, at konvulsioner i forbindelse med hypertermi kan give udtalte cellulære forandringer i både cerebrum og cerebellum. Disse dyreexperimentelle undersøgelser kan selvsagt ikke umiddelbart parallelliseres med FK hos mennesker.

Det har længe været kendt, at børn med FK løber øget risiko for senere epilepsi specielt temporallapsepilepsi

(Lennox 1949, 1953) og denne komplikation er overbevisende blevet forklaret ved beskadigelse af mesiale, temporale strukturer opstået under svære, langvarige FK. (Ounsted 1966, Falconer 1971, Lindsay 1971, Taylor & Ounsted 1971). Heller ikke undersøgelser af sidstnævnte type kan dog besvare om FK af mere almindeligt, ukompliceret forløb er forbundet med cerebral skade.

Systematiske neurologiske follow-up undersøgelser af børn med FK er få. Wallace & Zealley (1970) undersøgte 53 børn med FK. I forbindelse med FK udviklede 17 tidligere neurologisk normale børn svære og permanente sekvelæ (hemiplegi, facialisparesse, ataxi). Dette materiale er dog næppe repræsentativt: Dels havde andre 17 af de 53 børn præmorbide neurologiske defekter, dels prægedes børnenes FK af et usædvanligt svært klinisk forløb med talrige langvarige og fokale anfald.

Også psykologiske vurderinger af børn med FK er sjældne. Herlitz (1942), Friedrichsen & Melchior (1954) samt Frantzen et al (1970) fandt, at ca. 2% af børn med FK var mentalt retarderede. Ekholm & Niemineva (1950) fandt i deres serie af FK børn, at 6,6% var "mere eller mindre retarderede", og Keith (1964) fandt, at 7,7% af børn, som tidligere havde haft FK, var mentalt retarderede. Disse tal er imidlertid vanskelige at vurdere, da kontrolgrupper ikke er undersøgt. Af samme grund er det uvist, hvilken vægt, der kan tillægges oplysninger om nervøsitet (Neyroud 1947, Friedrichsen & Melchior 1954) og om hyperaktivitet og aggressiv adfærd (Millichap 1968) hos børn med tidligere FK.

Til vurdering af relation mellem FK og cerebral skade, respektive cerebral dysfunktion yder materialer af tvillinge-

par diskordante med hensyn til FK - specielt MZ par - det ideelle, idet den ikke afficerede tvillingepartner kan anses at afspejle, hvorledes probanden ville have været, såfremt han ikke havde haft FK. Schiøttz-Christensen & Bruhn (1973) og Schiøttz-Christensen (1973) udførte en sådan diskordans-analyse af et repræsentativt materiale af tvillingepar diskordante med hensyn til FK for at vurdere respektive neuro-psykologiske og neurologiske følger efter FK. I de følgende to afsnit redegøres for resultaterne af disse to undersøgelser.

Neurologiske fund hos tvillingepar - diskordante med hensyn til FK.

Ved neurologisk undersøgelse af 46 tvillingepar (14 MZ og 32 DZ par), diskordante med hensyn til FK, påviste Schiøttz-Christensen (1973), at de FK ramte tvillinger havde neurologiske deficit i sammenligning med de raske med-tvillinger. Ved diskordans blev forstået, at et individ i hvert par havde haft FK, medtvillingen derimod ingen form for konvulsiv sygdom. Ved undersøgelsen benyttedes ialt 42 neurologiske tests (se tabel II). Valget af netop disse tests var på den ene side bestemt af ønsket om en så alsidig belysning af CNS funktioner som muligt, på den anden side begrænset af undersøgelsesbetingelserne, som nødvendiggjorde en relativ kortvarig u.s. Undersøgelsen skete blindt, hver test blev udført ensartet og enhver intra-par forskel blev regi-

Tabel II

	All pairs				Monozygotic pairs				
	N	CP = FCP	CP > FCP	CP < FCP	N	CP = FCP	CP > FCP	CP < FCP	P values one tailed
Cranial nerves I, III-XII	46	38	6	2	14	11	3	0	-
Visual acuity	42	23	7	12	14	12	2	0	-
Visual fields	46	46	0	0	14	14	0	0	-
Exotropia	46	42	4	0	14	13	1	0	-
Difference of exoptoria 2 diopters or more	43	24	17	2	13	8	5	0	-
Difference of esophoria 2 diopters or more	43	39	2	2	13	12	1	0	-
Sensation of touch and pain	46	46	0	0	14	14	0	0	-
Kinaesthesia	46	46	0	0	14	14	0	0	-
Two-point discrimination	46	30	11	5	14	8	3	3	-
Imitation of contralateral hand position	46	23	15	8	14	7	6	1	.02 < p < .03
Finger gnosis	46	33	8	5	14	10	3	1	-
Right-left orientation	46	35	8	3	14	12	1	1	-
Stereopsis	37	18	13	6	12	6	3	3	.25 < p < .30
Stereognosis	46	38	6	2	14	10	3	1	-
Strength of movement	46	44	0	2	14	14	0	0	-
Muscular tonus	46	44	0	2	14	14	0	0	-
Motor ability of the hands	46	30	9	7	14	11	2	1	-
Motor ability of the face	45	41	3	1	14	12	2	0	-
Button up	46	45	1	0	14	14	0	0	-
Tie shoe laces	46	40	3	3	14	14	0	0	-
Crossed hand-eye laterality	40	26	6	8	14	11	1	2	-
Crossed hand-leg laterality	42	34	5	3	14	11	2	1	-

Left handedness	46	36	4	6		.80 < p < .85	14	13	1	0	-
Amidexterity	46	42	1	3		-	14	14	0	0	-
Diadochokinesis	44	33	9	2		.00 < p < .05	14	11	3	0	-
Finger tapping	43	35	7	1		.00 < p < .05	14	13	1	0	-
Nose-finger-nose test	46	40	3	3		.65 < p < .70	14	11	1	2	-
Knee-heel test	46	40	5	1		.10 < p < .15	14	13	1	0	-
Standing on one leg	45	38	6	1		.05 < p < .10	14	13	1	0	-
Romberg, gait, running	46	41	3	2		p = .50	14	14	0	0	-
Involuntary movements	46	37	5	4		p = .50	14	12	1	1	-
Drawing a straight line	46	32	11	3		.00 < p < .05	14	10	4	0	-
Homolateral associated finger movements	46	25	16	5		.01 < p < .02	14	7	6	1	.01 < p < .02
Contralateral associated finger movements	46	32	8	6		.40 < p < .45	14	11	1	2	-
Paperclip: 1 kg	46	38	6	2		.10 < p < .15	14	11	3	0	-
Paperclip: 12 kg	46	36	6	4		.35 < p < .40	14	13	1	0	-
Feet-hand test	45	38	3	4		.75 < p < .80	14	14	0	0	-
Babinski sign	46	39	5	2		.20 < p < .25	14	12	2	0	-
Atypical plantar reflex	46	42	2	2		-	14	13	0	1	-
Extension of reflexogenous zones and/or clonus	46	40	4	2		.30 < p < .35	14	11	2	1	-
Asymmetrical reflex irritability	46	38	6	2		.10 < p < .15	14	9	4	1	-
Abdominal reflexes	45	40	3	2		p = .50	14	12	1	1	-

N means number of pairs investigated. FCP indicates a twin with febrile convulsions and CP a healthy co-twin. The symbols CP = FCP show that no intra-pair difference was seen. The symbols > and < indicate better and poorer performances respectively. P here means probability of CP $\equiv$ FCP if the groups were not different (one-tailed probability). The two-tailed probabilities are given in the text.

streret. Der sås generelt ringere resultater hos tvillinger, som havde haft FK (disse personer benævnes FCP) end hos raske medtvillinger (forkortes CP). Af de 42 tests klarede CP 28 bedre end FCP, ved 7 tests var FCP bedst og ved 7 tests havde de to grupper ens resultater. Den samme tendens til ringere funktion hos FCP sås også ved vurdering af de 14 MZ par for sig selv, idet CP klarede sig bedst ved 23 tests, FCP ved 3 og ved 16 tests havde de to grupper ens resultater. Ved bedømmelsen af de enkelte tests sås signifikant ringere resultater hos FCP ved 3 af disse (undersøgelse af henholdsvis exofori, stereopsis og homolaterale fingermedbevægelser). Ved vurdering af de 14 MZ par for sig, påvistes signifikant ringere resultat hos FCP i 2 tests (undersøgelse af homolaterale fingermedbevægelse samt af evne til imitation af kontralateral håndstilling). Det skal understreges, at den benyttede, parvise sammenligning mellem FCP og CP er den eneste metode, som kan vise den fundne relation mellem neurologisk deficit og FK, idet andre forsøgsoptstillinger ikke kan yde samme optimale kontrolmateriale som tvillingemetoden. I arbejdet blev det undersøgt, om der var korrelation mellem resultaterne af de neurologiske tests, som havde diskrimineret bedst mellem FCP og CP, og nogle særlig relevante kliniske træk ved FC (alder ved første FC, maximal varighed af et anfald, antal anfald, antal anfald ledsaget af cyanose, maximal varighed af cyanose ved et FK anfald). Sådanne korrelationer forefandtes ikke, ej heller hos MZ parrene alene.

Intelligens, adfærd og skolefærdigheder
hos tvillingepar diskordante m.h.t. FK.

Disse personlighedskarakteristika undersøgtes af Schiøttz-Christensen & Bruhn (1973). Adfærd og skolefærdigheder undersøgtes hos 47 diskordante par (gruppe I), heraf 15 MZ og 32 DZ par. Intelligens bedømtes ved extensiv psykologisk testning af 14 (gruppe II) af de 15 MZ par. 2 pro-bander i gruppe I havde haft afebrile kramper efter deres FK og var ved undersøgelsen i fenytoinbehandling. I gruppe II havde intet individ haft afebrile anfald og ingen fik medikamentel behandling. Adfærd og skolefærdigheder blev belyst ved interview med tvillingernes forældre samt ved spørgeskemaer udsendt til deres skolelærere. Der blev spurgt om intra-par forskelle m.h.t. hyperaktivitet, agressivitet, social tilpasning, intelligensudvikling, nogle formelle skolefærdigheder og generel dygtighed i skolen. Der sås en tendens til ringere funktion hos FCP, som klarede sig ringest i alle sammenligningssituationer fraset generel dygtighed i skolen bedømt af forældrene. Ingen forskelle var dog signifikante. Ved den psykologiske testning af de 14 MZ par, diskordante m.h.t. FK, benyttedes 25 tests beregnet på at belyse en række kognitive, perceptuelle og sensorimotoriske funktioner (se tabel III). Såvel undersøgelsen som opgørelsen skete blindt. I 4 tests (tabel III) klarede CP sig signifikant bedre end FCP og i de øvrige 21 tests var der en generel tendens til ringere funktion hos FCP omend ingen forskelle var signifikante. Bedre end nogen enkelt test differentierede Wechslers performance IQ mellem grupperne:

CP opnåede her 110 points overfor 103 hos FCP ($p < 0.001$). Der blev ialt benyttet $14 \times 25 = 350$ tests. Heraf havde CP bedst resultater i 182, FCP i 117 og i 51 tests var resultaterne ens i de to grupper. FCP havde således signifikant ringere resultater end CP ($p < 0.001$). I undersøgelsen kunne der ikke ses korrelation mellem en række fødselsanamnestiske forhold og de testpsykologiske resultater. Der sås heller ingen korrelation mellem resultaterne og en række kliniske karakteristika ved de enkelte FK anfald.

TABLE III
Psychological testing in 14 MZ twins with febrile convulsions (FCP) and their healthy co-twins (CP)*

Test	Group means			Ranks		P (Wilcoxon test)
	No.	CP	FCP	CP	FCP	
1. Logical memory (retention)	14	11	8	72	6	$p < 0.01$
2. Wechsler digit symbol	14	45	38	77	14	$p < 0.05$
3. Wechsler block design	14	30	25	64	14	$p = 0.05$
4. Trails (part B)	11	96	123	55	11	$p = 0.05$
5. Logical memory	14	12	10	53	13	$0.5 < p < 0.1$
6. Hidden patterns test	13	43	38	68	23	N.S.
7. Wechsler mazes	14	16	15	50	16	N.S.
8. Wechsler comprehension	14	13	12	48	18	N.S.
9. Wechsler arithmetic	14	9	9	47	19	N.S.
10. Wechsler digit span	14	9	9	39	16	N.S.
11. Paired associates (retention)	14	—3	—4	45	21	N.S.
12. Drawings	14	1	1	44	22	N.S.
13. Trails (part A)	12	40	44	51	27	N.S.
14. Paired associates (learning)	14	—17	—17	57	34	N.S.
15. Wechsler vocabulary	14	36	35	63	42	N.S.
16. Wechsler object assembly	14	25	25	55	36	N.S.
17. Visual gestalts (retention)	12	—7	—7	39	27	N.S.
18. Wechsler picture completion	14	12	12	52	39	N.S.
19. Wechsler similarities	14	11	10	58	47	N.S.
20. Wechsler picture arrangement	14	26	26	57	48	N.S.
21. Word fluency	14	18	17	56	49	N.S.
22. Wechsler information	14	14	13	47	44	N.S.
23. Purdue pegboard	14	34	34	40	38	N.S.
24. Identical pictures	14	27	26	39	39	N.S.
25. Visual gestalts (learning)	12	—12	—9	13	32	N.S.
Wechsler verbal IQ	14	100	97	48	18	N.S.
Wechsler performance IQ	14	110	103	102	3	$p < 0.001$
Wechsler full scale IQ	14	105	100	86	19	$p < 0.05$

* The group means for each test are shown in the upper part of the table, the IQ levels in the lower part. The level of significance has been calculated by Wilcoxon's test, and the ranking obtained by this means is the basis for the ranking of the test.

Vurdering af neurologiske og psykologiske fund
hos tvillingepar diskordante med hensyn til FK.

De to undersøgelser (Schjøttz-Christensen 1973 og Schjøttz-Christensen & Bruhn 1973) gav analoge resultater, idet såvel neurologisk som testpsykologisk undersøgelse viste cerebral dysfunktion hos tvillingerne med FK. Påvisningen af denne dysfunktion var afhængig af den særlige sammenligningssituation, idet ingen af de FK ramte tvillinger ved isoleret undersøgelse ville være blevet bedømt som hjerneskadet. Hverken den neurologiske eller testpsykologiske undersøgelse muliggjorde anatomisk lokalisation af den cerebrale skade. De fundne deficit havde ingen sikker indflydelse på individets adfærd og skolefærdigheder. Patogenesen til den fundne cerebrale dysfunktion kunne ikke definitivt afklares. En nærliggende forklaring ville være, at fødselsskade kan ligge til grund for såvel FK som cerebral dysfunktion, men denne hypotese forekommer dog ikke sandsynlig, idet tidligere undersøgelser (se afsnit om præ- og perinatal hjerneskades betydning for FK) ikke peger på relation mellem fødselsskade og FK. En anden, mulig forklaring på den påviste cerebrale dysfunktion er, at FK, på trods af et relativt benignt, kortvarigt forløb, kan efterlade cerebral skade. Denne hypotese støttes ikke af analysen af korrelation mellem en række kliniske træk ved FK's forløb og resultaterne af den neurologiske respektive psykologiske undersøgelse, men er på den anden side i overensstemmelse med tidligere undersøgelser (se side 25), som viser sammenhæng mellem FK og cerebral skade.

EEG ved feberkramper

FK ledsages ofte af EEG abnormiteter (oversigt M. Lennox-Buchthal 1973). EEG optaget indenfor få dage efter FK anfald viser hyppigt "slowing" d.v.s. 1-3 hz aktivitet. (Frantzen et al 1968). Ved efterundersøgelser af børn med FK er der fundet varierende men oftest stor forekomst af paroxystisk EEG (Laplane & Salbreux 1963: 60%, Lennox 1949a: 33%, Frantzen et al 1968: 29%, Millichap et al 1968: 24%, Doose 1966b: 15%, Lennox 1949b: 7%, Bamberger & Matthes 1959: 4%, Livingston 1954: 0%). Hyppigst er der set generaliserende spike wave paroxysmer, men også spike-foci er påvist hos påfaldende mange børn med tidligere FK (Doose 1966b, Frantzen 1968). Foruden "slowing" og paroxystisk aktivitet er der beskrevet hyppig forekomst af abnorme thetarytmer hos børn med FK (Doose 1966b). De nævnte arbejder giver formodning om, at EEG abnormiteter er hyppigere hos børn med FK end hos normale børn, men stillingtagen hertil er vanskelig, fordi matchede kontrolgrupper ikke er undersøgt. Schiøttz-Christensen & Hammerberg (in press) udførte en kontrolleret undersøgelse af forekomst af EEG abnormiteter hos tvillingeindivider, som havde haft FK 11 år før undersøgelsen. Af den tidligere beskrevne tvillingeserie (p. 15) med FK, undersøgtes 46 par diskordante m.h.t. FK (15 MZ og 31 DZ par). Kontrolgruppen bestod således af de raske medtvillinger. Der blev desuden optaget EEG på 13 par konkordante m.h.t. FK (8 MZ og 5 DZ par). EEG fra alle par blev blindvurderet og hos de 46 diskordante par sås følgende resultater: Uprovokeret paroxystisk aktivi-

tet (defineret som sharp waves, spike waves og spikes) sås signifikant hyppigere hos FCP end hos CP ($p = 0.006$) og også hvis focal paroxystisk aktivitet blev udeladt af beregningen ($p = 0.02$). Amplitude asymmetri sås hyppigere hos FCP end hos CP ($p = 0.09$ ikke signifikant). Hvad angår frekvens af dominant aktivitet sås ingen sikker forskel mellem de to grupper. Tvillingeundersøgelsen bekræftede herved, at der er korrelation mellem FK og paroxystisk EEG og viste tillige en korrelation - omend mindre udtalt - mellem FK og amplitude asymmetri. Den sete EEG dysfunktion er i analogi med den neurologiske (p. 27) og psykologiske (p.31) dysfunktion hos disse tvillinger. Der fandtes en sammenhæng mellem paroxystisk EEG og neurologisk dysfunktion, idet FCP med paroxystisk EEG klarede flere neurologiske tests ringere end FCP uden paroxystisk EEG. Ved vurdering af samtlige 59 undersøgte par sås arvelige faktorer at være af ætiologisk betydning for den paroxystiske aktivitet, idet parvis konkordansratio m.h.t. dette EEG træk var 0,55 for MZ parrene mod 0,13 hos DZ parrene ($p = 0,08$. Ikke signifikant), og probandkonkordansratio m.h.t. paroxystisk EEG, var 0.80 for MZ parrene overfor 0.25 hos DZ parrene. Disse forskelle i konkordansratio er mere markante end tilsvarende forskelle i konkordansratio hvad angår manifesterede FK, et forhold som kan være et udtryk for, at paroxystisk EEG er et udtryk for en genetisk disposition til FK og ikke blot en følge af tidligere FK. At paroxystisk EEG kan være et udtryk for genetisk disposition til FK er endvidere i overensstemmelse med de høje forekomster af paroxystisk EEG hos raske søskende til børn med FK fundet af Escala (citeret i Metrakos & Metrakos 1969) samt

med Dooses (1968) EEG undersøgelse af søskende til børn med abnorme theta-rytmer, hvoraf mange med FK. Hos denne søskendegruppe fandt han - ved sammenligning med en kontrolgruppe - betydelig øget forekomst af spike-wave paroxysmer. Selvom paroxystisk aktivitet må formodes arveligt bestemt, er det dog sandsynligt, at milieufaktorer også har betydning for dens optræden, (jfr. at 3 MZ par i Schiøttz-Christensen & Hammerbergs (in press) arbejde var diskordante m.h.t. paroxystisk aktivitet). I denne tvillingeundersøgelse blev det derfor undersøgt, om der var korrelation mellem en række eksterne faktorer (fødselsanamnestiske forhold samt en række kliniske træk ved de enkelte FK anfald) og paroxystisk EEG. Sådanne korrelationer kunne dog ikke påvises. -

Sammenfattende konklusioner.

I tidligere undersøgelser af FK's ætiologi har det ikke været muligt at afveje betydningen af genetiske overfor milieumæssige faktorer. Ved brug af tvillingemetodik (Schiøttz-Christensen 1972) er det set, at FK's ætiologi er kompleks, indeholdende både genetiske og milieumæssige faktorer således, at milieuforhold må anses for at have væsentlig betydning for optræden af FK. Den genetiske baggrund for FK må formenes at være af polygen natur. Tidligere undersøgelser har tydet på, at FK kan forårsage cerebral skade, men disse undersøgelser har ikke omfattet et repræsentativt spektrum af FK og har endvidere ikke været opbygget som kontrollerede

undersøgelser. Tvillingemetodikken har her kunnet bidrage med nye informationer, idet kontrollerede undersøgelser efter diskordansanalyseprincippet (Schiøttz-Christensen 1973, Schiøttz-Christensen og Bruhn 1973, Schiøttz-Christensen og Hammerberg, in press) har vist, at selv normalt forløbende FK kan følges af cerebral dysfunktion målelig ved neurologisk, psykologisk samt EEGrafisk undersøgelse. Det er dog uvist, om en sådan cerebral dysfunktion er reversibel, et problem der kan belyses ved efterundersøgelse af forfatterens tvillingemateriale. Den samtidige erkendelse af FK's mulighed for skadevoldende effekt på hjernen samt milieufaktorerens væsentlige betydning for optræden af FK, ansporer til efter søgning af de ikke-genetiske forhold, der udløser FK. Præ- og perinatalt erhvervet hjerneskade har været i søgelyset som FK disponerende faktor, men den foreliggende litteratur, herunder tvillingeundersøgelser (Schiøttz-Christensen 1973) støtter ikke en sådan opfattelse. Undersøgelser, der beskæftiger sig med socio-økonomiske faktoreres betydning for optræden af FK, er fåtallige (Miller 1960, Schuman & Miller 1966, Lier & Zachrau-Christiansen 1970) og der er derfor et behov for øget forskningsindsats på dette felt. Der har længe været formodning om, at visse infektionssygdomme hyppigere end andre - f.ex. exanthema subitum og shigella dysenteri - kompliceres med FK, men FK's almindelige forekomst taget i betragtning er det antal undersøgelser, der har beskæftiget sig med samspillet mellem FK og udløsende infektiøst agens, beskedent (oversigt: M. Lennox-Buchthal 1973), og der er derfor også her brug for forskningsindsats. Sluttelig understreger nærværende arbejdes påvisning af FK's skadelighed behovet for

fortsat udvikling af metoder til såvel behandling af akutte FK som til forebyggelse af recidiverende FK, et arbejdsfelt der i de senere år er taget op i særlig grad af danske forskere (Færø et al 1972, Melchior et al 1971).

Allen, G.: Progress in Medical Genetics

ed. by Steinberg, A.G. & Bearn, A.G. vol 4. N.Y. 1965.
p. 242 - 269. (22).

Allen, G.: Acta Genet. med. (Roma). 1955, 4: 143. (15)

Bamberger, P. & A. Matthes.: Anfälle im Kindesalter.

Basel, N.Y. 1959. p. 373, 379, 410. (10, 19, 34).

Conrad, K.: Ztschr. f.d. ges. Neurol. u. Psychiat. 1935,
153: 271. (22).

Danmarks Statistik.: Statistiske meddelelser. 1969, 1: 16
(15).

Dencker, S.J.: Acta psychiat. scand. 1958, suppl. 123.(9).

Doose, H., C.E. Petersen, E. Völzke & E. Herzberger.:

Arch. Psychiat. Nervenkr. 1966a, 208: 400. (20,24).

Doose, H., C.E. Petersen, E. Völzke & E. Herzberger.:

Arch. Psychiat. Nervenkr. 1966b, 208: 413. (34).

Doose, H., H. Gerken, & E. Völzke.: Epilepsia.

1968, 9: 107. (36).

Dencker, S.J., M. Hauge, L. Kaij & A. Nielsen.:

Acta Genet. (Basel) 1961, 11: 265. (16)

Ekholm, E. & K. Niemineva.: Acta paediat. Scand. 1950,
39: 481. (26).

Essen-Möller, E.: Hereditas (Lund). 1941, 27: 1. (23).

Falconer, M.A.: Epilepsia (Amst). 1971, 12: 13. (26).

Fowler, M.: Arch. Dis. Childh. 1957, 32: 67. (25).

Frantzen, E., M. Lennox-Buchthal & A. Nygaard.:
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 1968, 24: 197. (23, 34).

Frantzen, E., M. Lennox-Buchthal, A. Nygaard & J. Stene.:
Neurology (Minneap.). 1970, 20: 909. (11, 12, 17, 26).

Fraser Roberts, J.A.: An Introduction to Medical Genetics.
4 ed. N.Y. 1967 p. 242. (18).

Friderichsen, C. & J. Melchior.: Acta pædiat. 1954,
Suppl. 100, 43: 307. (23, 26).

Færø, O, K.W. Kastrup, E. Lykkegaard Nielsen, J.C. Melchior
& I. Thorn.: Epilepsia (Amst.). 1972, 13: 279. (38).

Hansen, E.: Cerebral Palsy in Denmark. Kbh. 1960 p. 89.
(22).

Harvald, B. & M. Hauge.: Genetics and the epidemiology of
chronic diseases. Public health service publications.
1965, 1163: 61. (22).

Hauge, M.: Om blodtypernes anvendelse i den humane genetik. Disputats. Kbh. 1962, p. 102-119. (16).

Herlitz, G.: Acta pædiat. Suppl. 1, 1941, 29: 29-38, 38-40, 110-113. (11, 12, 20, 23, 26).

Hrbek, A.: Ann. Paediat (Basel). 1957, 188: 162. (10, 22, 24).

Kaij, L.: Alcoholism in Twins. Studies on the Etiology and Sequels of Abuse of Alcohol. Stockholm 1960. (9).

Keith, H.M.: Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic. 1964, 39: 895. (26).

Kowlessar, M. & G.B. Forbes.: New Engl. J. Med. 1958, 258: 520. (10).

Külz, J. & G. Jacob.: Z. Artzl. Fortbild. 1967, 61: 645. (19).

La Plane, R. & R. Salbreux.: Rev. Prat. 1963. 13: 753. (34).

Lennox, M.A.: J. Pediat. 1949 a, 35: 427. (24, 34).

Lennox, M.A.: Amer. J. Dis. Child. 1949b, 78: 868. (34).

Lennox, M.A., W.A. Sibley & H.M. Zimmerman.: J. Paediat. 1954, 45: 179. (25).

Lennox, W.G.: Epilepsy and related disorders.

First edition. Boston. 1960. p. 548. (13,14).

Lennox, W.G. & D.H. Jolly.: Res. Publ. Ass. herv. ment. Dis.

1954, 33: 325. (13,14).

Lennox, W.G.: Pediatrics. 1953, 11: 341. (8, 13, 26).

Lennox-Buchthal, M.: Epilepsia (Amst.) 1971, 12: 147. (13, 18).

Lennox-Buchthal, M.: Febrile Convulsions, A Reappraisal.

Amst. 1973, p. 26-41, 45, 77. (9, 18, 34, 37).

Lesell, S., J.M. Torres & L.T. Kurland.: Arch. Neurol.

1962, 7: 37. (22).

Lier, L. & B. Zachau-Christiansen.: Acta Paediat. Scand.

1970, Suppl. 206: 27. (21, 24, 37).

Lindsay, J.M.M.: Epilepsia (Amst.) 1971, 12: 47. (26).

Livingston, S.: The diagnosis and treatment of convulsive disorders in children. Springfield Ill. 1954. p. 75-82.

(10, 24, 34).

Mathai, K.V., D.P. Dunn, L.T. Kurland & F.A. Reeder.:

Epilepsia (Amst.) 1968, 9: 77. (22).

Melchior, J.C., F. Buchthal & M. Lennox-Buchthal.: Epilepsia
(Amst.) 1971, 12: 55. (38).

Melin, K.A.: M Schr. Kinderheilk. 1954, 102: 62. (23).

Metrakos, J.D. & K. Metrakos.: Genetic factors in Epilepsy.
Epilepsie. Problemes actuel de pharmacopsychiatrie. Vol. 4
Basel & N.Y. 1970. p. 71-86. (11, 12, 35).

Miller, F.J.W., S.D.M. Court, W.S. Walton & E.J. Knox.:
Growing up in Newcastle upon Tyne. Lond. 1960. p. 164, 170.
(22, 37).

Millichap, J.G.: Febrile Convulsions. N.Y. 1968.
p. 32, 37, 79. (10, 26, 34).

Neyroud, M.: Praxis. 1947, 36: 759 (26).

Ounsted, C.: Eugen Rev. 1955, 47: 33 (11, 12, 13, 17).

Ounsted, C., J. Lindsay & R. Norman.: Biological factors
in temporal lobe epilepsy. Lond. 1966. p. 14-49.
(8, 11, 12, 13, 17, 26).

Peterman, M.G.: J. Pediat. 1952, 41: 536. (10).

Potter, E.L.: Amer. J. Obstet. Gynec. 1963, 87: 566. (22)

Record, R.G., J.R. Gibson & T. Mc Keown.: J. Obstet.

Gynaec. Brit. Comm., 1952, 59: 471. (22).

Scheel-Thomsen, O.: Bibl. Læger. 1956, 148: 177. (22).

Schiøttz-Christensen, E.: Acta Genet. med. (Roma).

1970, 19: 341. (14, 15).

Schiøttz-Christensen, E.: Acta Neurol. Scand. 1972,

48: 538. (14, 15, 16, 36).

Schiøttz-Christensen, E.: Neuropädiatrie. 1973a. 4: 238

(8, 10, 21, 37).

Schiøttz-Christensen, E.: Acta Neurol. Scand. 1973b.

49: 368. (27, 33, 37).

Schiøttz-Christensen, E. & P. Bruhn.: Develop. Med. Child.

Neurol., 1973, 15: 565 (27, 31, 33, 37).

Schiøttz-Christensen, E. & P.E. Hammerberg.: Neuropädiatrie.

In press. (34, 36, 37).

Scholz, W.: Die Krampfschädigungen des Gehirns. Berlin.

1951. p. 59, 82. (25).

Schuman, S.H. & L.J. Miller.: Clin. Pediat. 1966, 5: 604.

(12, 22, 37).

- Shaw, R.F.: Epilepsia (Amst.) 1972, 13: 305. (22).
- Simonds, B.: Acta Genet. (Basel). 1957, 7: 42 (14).
- Taylor, D.C. & C. Ounsted.: Epilepsia (Amst.) 1971, 12: 33.
(26).
- Van den Berg, B.L. & J. Yerushalmy.: Pediat. Res. 1969
3: 298 (20, 22, 24).
- Wallace, S.J.: Arch. Dis. Childh. 1972, 47: 171. (19, 20).
- Wallace, S.J. & H. Zealley.: Arch. Dis. Childh. 1970,
45: 611. (19, 20, 26).
- Wegman, M.E.: J. Pediat. 1939, 14: 190. (25).
- World Health Organization.: Acta Genet. med. (Roma).
1966, 2: 111. (15).
- Yerushalmy, J. & S.E. Sheerar.: Hum. Biol. 1940,
12: 247. (22).
- Zimmerman, H.M.: J. Paediat. 1938, 13: 859. (25).

